Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. F r a n k e

DAS VERHALTEN EINIGER SERUMLIPIDE NACH PERORALER MEDIKATION VERSCHIEDENER DIURETIKA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Klaus-Peter Prechtl

aus Weiden/Opf.

Würzburg 1970

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. F r a n k e

DAS VERHALTEN EINIGER SERUMLIPIDE NACH PERORALER MEDIKATION VERSCHIEDENER DIURETIKA

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Klaus-Peter Prechtl

aus Weiden/Opf.

Würzburg 1970

Referent: Univ.-Doz.Dr.med.W.Gross

Korreferent: Professor Dr.med.H.Franke

Tag der mündlichen Prüfung:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0108

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	3
II. WAHL DER PROBANDEN UND DER VERWENDETEN DIURETIKA	6
III. METHODIK DER VORLIEGENDEN UNTERSUCHUNGEN	6
1. Bestimmung der UFS im Serum	6
2. Bestimmung des freien Glycerins im Serum	7
3. Bestimmung des Gesamtglycerins im Serum	8
4. Bestimmung des Glycerid-Glycerins im Serum	9
5. Statistische Auswertung der Ergebnisse	9
IV. DARSTELLUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	10
1. Verhalten der unveresterten Fettsäuren im Serum unter Diuretikagabe	10
2. Verhalten des freien Glycerins im Serum unter Diuretikagabe	11
3. Verhalten des Gesamt-Glycerins im Serum unter Diuretikagabe	11
4. Verhalten des Glycerid-Glycerins im Serum unter Diuretikagabe	11

Seite

V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE 12

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 21

VII. ZUSAMMENFASSUNG 28

VIII. LITERATURVERZEICHNIS 29

I. EINLEITUNG

Diuretika haben sich durch ihre prompte und zuverlässige Wirkung bei oraler Applikation nicht nur einen festen Platz in der Therapie von Oedemen verschiedener Genese erworben, sie werden auch sehr erfolgreich bei der Hypertoniebehandlung eingesetzt. In den letzten Jahren häuften sich jedoch Veröffentlichungen in der Fachpresse, welche auf erhebliche Nebenwirkungen dieser Medikamente hinwiesen. Neben Magen-Darm-Störungen, Adynamie (57), Herzinsuffizienz (33) u.a.m. treten hauptsächlich Störungen des Elektrolyt- und Kohlenhydratstoffwechsels in den Vordergrund. Die Mehrzahl der Autoren berichten sowohl über eine beträchtliche Verschlechterung der Stoffwechsellage bei manifesten Diabetikern, aber auch über erstmaliges Auftreten eines Diabetes mellitus bei Hypertonikern und bei vorher gesunden, eventuell familiär belasteten Patienten, welche über längere Zeit mit Saliuretika, insbesondere Thiaziden, behandelt worden waren(3, 6, 9, 14, 17-19, 27, 31, 33-35, 37, 38, 40, 45-48, 51, 54, 55, 60, 63, 67, 72). Wenn sich auch nach Absetzen des Medikaments bei den meisten der vorher gesunden Patienten die Schäden als reversibel erwiesen, so führte die besorgniserregende Anzahl von Entgleisungen latent-diabetischer, prä-diabetischer oder subklinischer Kohlenhydrat-Stoffwechselstörungen in einen manifesten, meist irreversiblen Diabetes mellitus (48 / 10) zur Bildung zahlreicher Arbeits-

kreise mit dem Ziel, den Mechanismus dieser Fehlsteuerung aufzuklären. Anfangs herrschte allgemein die Ansicht, daß eine isolierte Wirkung auf die Inselzellen des Pankreas vorliege, wofür auch die Manifestation eines latenten Diabetes sprach.

FORMANEK (12) und SHAPIRO (60) diskutieren eine periphere Glukoseverwertungsstörung und WOLFF und Mitarb. (72-74) postulieren eine Hemmung der Insulinsekretion in Verbindung mit einer herabgesetzten Insulinbindung an Protein, während TABACHNIK et al. (62) eine verminderte Empfindlichkeit der peripheren Gewebe auf Insulin vermuten.

Trotz der engen Verflechtung von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel sind Einflüsse z.B. der freien Fettsäuren auf den Inselapparat des Pankreas noch kaum untersucht worden. Dagegen machten die Endprodukte des Fettsäureabbaus besonders auf sich aufmerksam (74). GRAFE und MEYTHALER et al. (20 / 49) gingen von der Verschiebung des Stoffwechsels in Richtung auf die Hyperketonaemie bei Hunger- und Insulinmangelzuständen aus und untersuchten den Einfluss von Ketonkörpern auf die ß-Zellen; zuvor war von ihnen nämlich die Beobachtung gemacht worden, daß intravenöse Infusionen von ß-oxy-Buttersäure und Azetessigsäure bzw. ihrer Salze den Blutzuckerspiegel auf hypoglykämische Werte abfallen ließen, die Glukoseabgabe

der Leber verminderten und die Konzentration der unveresterten Fettsäuren (UFS) im arteriellen Blute senkten; langsame intravenöse Gabe von Insulin rief die gleiche Konstellation hervor (20/41).

Heute steht außer Zweifel, daß dem Fettstoffwechsel bei der diabetischen Stoffwechselstörung eine erhebliche Rolle zukommt (42/43/21). Eine der wichtigsten Fragen zu diesem Problem beschäftigt sich mit den Rückwirkungen des Diabetes mellitus auf den Fettstoffwechsel und mit dem Einfluß der Fettstoffwechselstörungen bei der Entwicklung dieser Krankheit. Die Glukosetoleranzstörungen unter Diuretika lassen die Vermutung zu, daß auch der Fettstoffwechsel beeinflußt wird, so daß diese Veränderungen vielleicht ursächlich bzw. sekundär bei der Entstehung des Thiazid-induzierten Diabetes beteiligt sind.

II. WAHL DER PROBANDEN UND DER VERWENDETEN DIURETIKA

Für meine Versuche stellten sich zwei weibliche und 78 männliche gesunde Personen, ausschließlich Studenten, mit einem Durchschnittsalter von 24 Jahren freiwillig zur Verfügung.

Nachdem ich den Nüchternwert der unten angegebenen Komponenten bestimmt hatte, nahmen die Probanden 3 Tage lang eines der folgenden Diuretika in angegebener Dosierung ein. Am vierten Tag bestimmte ich den Versuchswert, welcher wieder ein Nüchternwert war.

20 Personen FUROSEMID (Lasix)
2 Tabl. á 40 mg/die

20 Personen MEFRUSID (Baycaron)
2 Tabl. á 25 mg/die

20 Personen ETACRYNSÄURE (Hydromedin)
1 Tabl. á 50 mg/die

20 Personen HYDROCHLOROTHIAZID (Esidrix)
2 Tabl. á 25 mg/die.

III. METHODIK DER VORLIEGENDEN UNTERSUCHUNGEN

1. Bestimmung der UFS im Serum

Die Bestimmung der UFS erfolgte nach der Methode von DOLE (5) (Reagentien Firma Haury, München).

Die UFS des Serums werden durch Kupfernitrat in Kupfersalze übergeführt und anschließend in Chloroform gelöst. Die Menge Kupfersalz im Chloroformextrakt ist Äquivalent der Menge der unveresterten Fettsäuren. Durch die Bestimmung der Kupfermenge kann daher auf die im Serum vorhandenen Äquivalente unveresterter Fettsäuren geschlossen werden. Die Messungen führte ich mit dem Photometer "EPPENDORF" bei einer Wellenlänge von 436 nm durch. Die Extinktionen wurden auf einen Standard von 1 mval/l Palmitinsäure in Chloroform plus Kupfernitratlösung bezogen. Der Quotient aus Extinktion Analyse zu Extinktion Standard ergab die Menge an UFS in der Dimension mval/l.

2. Bestimmung des freien Glycerins im Serum

Die Messung der Glycerinkonzentration erfolgte mit dem Photometer "EPPENDORF", welches mit einem Registrierschreiber versehen war. Die Meßstrahlung lag bei 366 nm. Um die Temperatur in den Küvetten konstant zu erhalten, benutzte ich einen mit Wasser (25°C) durchströmten Küvettenhalter.

Die im folgenden beschriebene Methode der enzymatischen Bestimmung von Glycerin im Serum stützt sich auf die Angaben von EGGSTEIN und KREUTZ (7) (Reagentien: Firma Boehringer, Mannheim).

Lösungen: 1) 0,1 mol Triäthanolamin-puffer pH = 7,6
und 0,004 mol Magnesiumsulfat

2) 0,006 mol NADH
0,033 mol ATP
0,011 mol PEP

3) Suspension aus 2 mg LDH und
1 mg PK/ml

4) Suspension aus 2 mg GK/ml

Die Lösungen 1, 2, 3 wurden mit Serum gemischt. Nach Eintritt der Enzymreaktion wurde die Extinktion E_1 gemessen. Anschließend wurde die Suspension 4 zugegeben und nach dem Stillstand der Reaktion die Extinktion E_2 gemessen. Der Extinktionskoeffizient $\Delta E = E_1 - E_2$ Multipliziert mit dem Faktor 17,5 ergibt den Glyceringehalt des Serums in der Dimension mg%.

3. Bestimmung des Gesamtglycerins im Serum

Zur Bestimmung des Gesamtglycerins wurde das Serum mit Perchlorsäure enteiweißt. Die Perchlorationen ihrerseits werden mit äthanolischer Kalilauge als Kaliumsalz ausgefällt, weil Perchlorat als Enzyminhibitor die folgenden Reaktionen störend beeinflussen würde. Die Probe wird zentrifugiert und das Zentrifugat auf seinen Gehalt an Glycerin untersucht. Die Bestimmungsmethode ist gleich der des Freien Glycerins; man verwendet hier jedoch anstelle des frischen Serums das Zentrifugat.

Das Produkt aus ΔE und dem Faktor 122,5 ergibt den Gehalt an Gesamt-Glycerin im Serum in der Dimension mg%.

4. Bestimmung des Glycerid-Glycerins im Serum

Aus der Differenz der Werte von Gesamt-Glycerin und Freiem Glycerin ergibt sich das Glycerid-Glycerin.

mg% Gesamt-Glycerin - mg% Freies Glycerin =
mg% Glycerid-Glycerin.

5. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden nach dem t-Test ausgewertet (11), wobei neben dem Mittelwert auch die statistische Signifikanz gegenüber dem Ausgangswert ermittelt wurde.

Bei naturwissenschaftlichen Arbeiten sieht man im allgemeinen eine Schwankungsbreite von $2p < 0{,}05$ als ausreichend an. Dieser Wert entspricht etwa einer Fehlerwahrscheinlichkeit von 5 %.

IV. DARSTELLUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Zur Ermittlung der tatsächlichen Aussagekraft der Ergebnisse führte ich einen Vergleich der entsprechenden Mittelwerte durch und prüfte deren Signifikanz im t-Test.

Die Werte der unveresterten Fettsäuren werden in mval/l, die der Glycerinfraktionen im mg% angegeben.

im folgenden gilt:

- n = Anzahl der Einzelwerte
- M = Mittelwerte
- 2p = Ausdruck der Signifikanz
- ns = nicht signifikant
- VM = Mittelwerte vor Diuretikagabe
- NM = Mittelwerte nach Diuretikagabe

1. Verhalten der unveresterten Fettsäuren im Serum unter Diuretikagabe in mVal/l.

	VM		NM			
	n	M	n	M	2p	
FUROSEMID	20	0,330	20	0,210	0,025	+
HYDROCHLOROTHIAZID	20	0,219	20	0,263	0,05	±
ETHACRYNSÄURE	20	0,320	20	0,270	0,05	±
MEFRUSID	20	0,260	20	0,430	0,01	+

2. Verhalten des Freien Glycerins im Serum unter Diuretika in mg%

	VM		NM			
	n	M	n	M	2p	
FUROSEMID	20	3,40	20	1,42	0,025	+
HYDROCHLOROTHIAZID	20	1,59	20	2,03	ns	-
ETHACRYNSÄURE	20	2,19	20	1,52	ns	-
MEFRUSID	20	0,99	20	1,67	0,005	+

3. Verhalten des Gesamt-Glycerins im Serum unter Diuretika in mg%

FUROSEMID	20	9,79	20	16,12	0,05	±
HYDROCHLOROTHIAZID	20	13,00	20	16,15	0,05	±
ETHACRYNSÄURE	20	13,62	20	13,22	ns	-
MEFRUSID	20	12,66	20	13,38	ns	-

4. Verhalten des Glycerid-Glycerins im Serum unter Diuretika in mg%

FUROSEMID	20	6,39	20	14,70
HYDROCHLOROTHIAZID	20	11,41	20	14,12
ETHACRYNSÄURE	20	11,43	20	11,70
MEFRUSID	20	11,67	20	11,91

V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Bei der Betrachtung der Einzelwerte fand ich eine große Schwankungsbreite, dennoch gelang die statistische Sicherung im t-Test. Führt man einen allgemeinen Vergleich der Mittelwerte durch, so fällt auf, daß sich alle Veränderungen, abgesehen vom Freien Glycerin, innerhalb physiologischer Normen bewegen. Als obere Normalgrenze für UFS wurde der von der Firma Haury, München, angegebene Wert von 0,7 mval/l angenommen. Bei der Bestimmung der Normalgrenzen der Glycerinfraktionen stützte ich mich auf die Angaben von EGGSTEIN und KREUTZ (7), welche folgende Normalwerte angeben:

Freies Glycerin	0,5 - 1,7 mg% im Serum
Gesamt-Glycerin	8,2 -19,6 mg% im Serum
Glycerid-Glycerin	7,7- 17,9 mg% im Serum

HYDROCHLOROTHIAZID und MEFRUSID, die beiden langsam wirkenden Diuretika, führten bei den UFS zu einem signifikanten Anstieg, während FUROSEMID und ETACRYNSÄURE ein deutliches Absinken dieser Werte verursachten. Analoge Veränderungen findet man beim Freien Glycerin. Dieser gegensätzliche Effekt kann wohl aus den Unterschieden im Zeitpunkt der maximalen Wirkung und der Wirkungsdauer der beiden

Diuretikagruppen erklärt werden.
TORSTI und NEUVONEN (64) führten ähnliche Versuche mit Ratten durch, kamen jedoch zu anderen Ergebnissen. Sie verabreichten HYDROCHLOROTHIAZID, ETACRYNSÄURE und MEFRUSID an gefütterte und ungefütterte Ratten in Dosen von ca. 10 mg/kg/die. Projiziert auf meine Versuche wäre das etwa das zehn- bis fünfzehnfache meiner verabreichten Dosen. Die Autoren fanden nach einem Tag einen Anstieg der UFS bei allen Diuretika, also auch der ETACRYNSÄURE. Der Grund hierfür dürfte in den unterschiedlichen Versuchsmengen liegen. Da die Wirkung unterschiedlicher Dosen der verwendeten Diuretika bisher noch nicht untersucht worden sind, kann man noch keine endgültigen Schlüsse über die möglicherweise verschieden starke Wirkung dieser Medikamente auf die Freisetzung der UFS ziehen.

Bei den unphysiologisch hohen Leerwerten des Freien Glycerins handelt es sich, da pathologische Ursachen im Hinblick auf den Gesundheitszustand der Probanden ausgeschlossen werden können, wahrscheinlich um die Folge einer durch die emotionelle Spannung bei der Blutentnahme bedingten Katecholamin-Ausschüttung (5/49), welche die bei Nüchternheit physiologisch leicht erhöhten Konzentrationen des Freien Glycerins

kurzfristig in pathologische Bereiche ansteigen ließ.

Ein wie bei der Hydrolyse der Triglyceride entstehendes Verhältnis von 1 Mol Glycerin zu 3 Mol Fettsäuren tritt nicht auf. Dieselbe Beobachtung machten SIM, DE VRIES und VINCENT (56), als sie das Verhalten des Glycerins nach Noradrenalin-Infusion untersuchten. Dieses Phänomen erklärt sich aus den Vorgängen bei der Lipolyse und Lipogenese im Fettgewebe: ein Teil der Fettsäuren wird sofort nach der Hydrolyse zurückverestert und kehrt in den Triglyceridpool zurück, ohne das Fettgewebe je verlassen zu haben. Das Glycerin kann wegen des Fehlens von Glycerokinase im Fettgewebe dagegen nicht mehr zur Resynthese von Fett verwendet werden und diffundiert sehr schnell in die Blutbahn. Auch die Verteilungsräume beider Substanzen sind unterschiedlich, da Glycerin schnell weiterdiffundieren und sich im gesamten Körperwasser verteilen kann, die Verteilung der UFS jedoch von Albumin abhängig ist (36). Außerdem haben die Substanzen sehr unterschiedliche Halbwertszeiten: für die Freien Fettsäuren im Blut beträgt sie ca. 2 bis 3 Minuten (51), d.h., sie werden sehr schnell nach Aktivierung durch Coenzym-A nach dem Prinzip der ß-Oxydation energieliefernd verbrannt, während für das Glycerin eine Halbwertszeit von ca. 30 Minuten angegeben wird (56). Dieses Freie Glycerin im Serum entstammt also hauptsächlich

dem Fettgewebe und seine jeweilige Konzentration gilt wie die der Fettsäuren allgemein als brauchbarer Index für das Ausmaß der Lipolyse.
Das Gesamt-Glcerin setzt sich aus dem Glyceringehalt der Neutralfette im Serum und dem aus dem Fettgewebe durch Lipolyse freigesetzten Glycerin zusammen. Das Verhalten des Gesamt-Glycerins im Serum läßt also Rückschlüsse zu auf vorhandene Neutralfette, da es bei deren Hydrolyse entstanden ist. Abgesehen von der ETACRYNSÄURE bewirkten alle Präparate einen Anstieg des Gesamt-Glycerins, der jedoch nicht signifikant war.

Die Neutralfette selbst bestehen zum größten Teil aus einem Gemisch zahlreicher Triglyceride. Bei der Auswertung meiner Ergebnisse fand ich auch die Triglyceride erhöht. Eine Signifikanzberechnung erübrigt sich, sind diese Werte doch auf rein mathematischem Wege als Differenz aus Gesamt-Glycerin und Freiem Glycerin ermittelt worden. Für eine kritische Betrachtung sind diese Werte weitgehend unbrauchbar, da, wie oben berichtet, die Ausgangswerte des Freien Glycerins unphysiologisch erhöht waren, und somit bei der Subtraktion dieser Werte von den Werten des Gesamt-Glycerins ein falsches Ergebnis erzielt würde.

Aus der Tatsache, daß der Serum-Glycerinspiegel durch keines der verwendeten Diuretika signifikant verändert wurde, läßt sich folgern, daß der Anstieg der UFS-Konzentration nach Behandlung mit HYDROCHLORO-THIAZID und MEFRUSID nicht deren direkter Aktion auf die Fettgewebszellen entspricht. Im Falle des Glycerins stimmen meine Ergebnisse mit denen von TORSTI und NEUVONEN (64) weitgehend überein.

ABB: 1

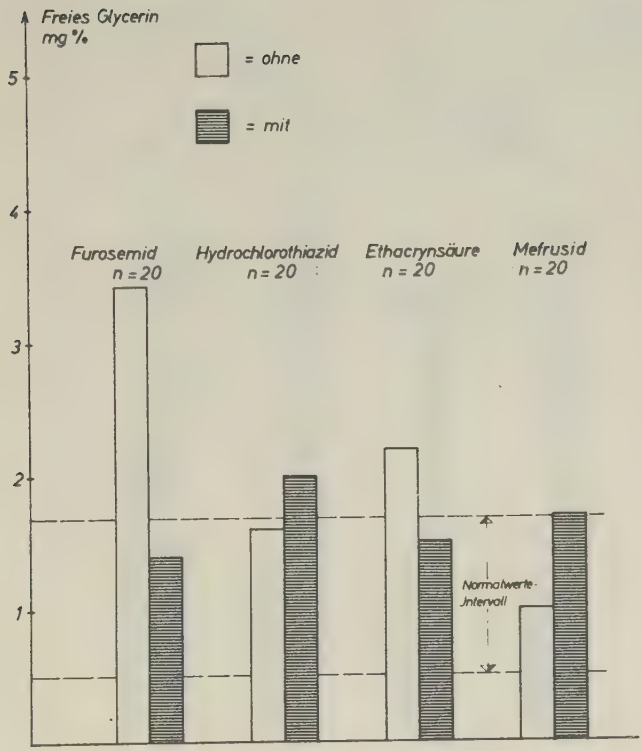

Abbildung 1: Änderungen des Freien Glycerins im Serum vor und nach peroraler Medikation verschiedener Diuretika.

ABB: 2

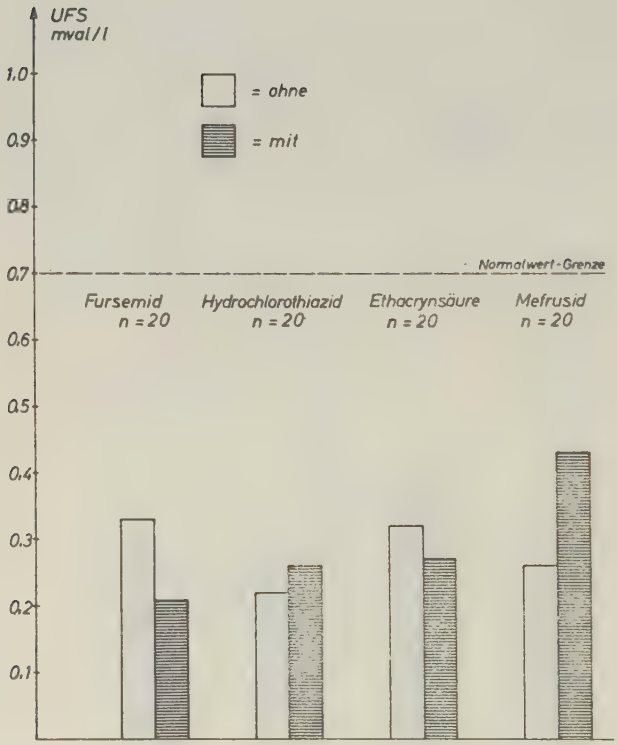

Abbildung 2: Änderungen der unveresterten Fettsäuren im Serum vor und nach peroraler Medikation verschiedener Diuretika.

ABB 3

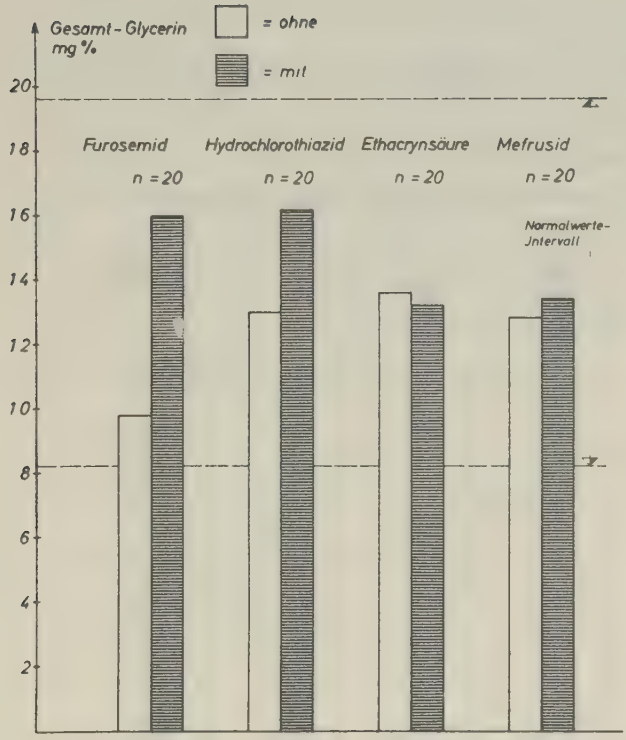

Abbildung 3: Änderungen des Gesamt-Glycerins im Serum vor und nach peroraler Medikation verschiedener Diuretika.

ABB. 4

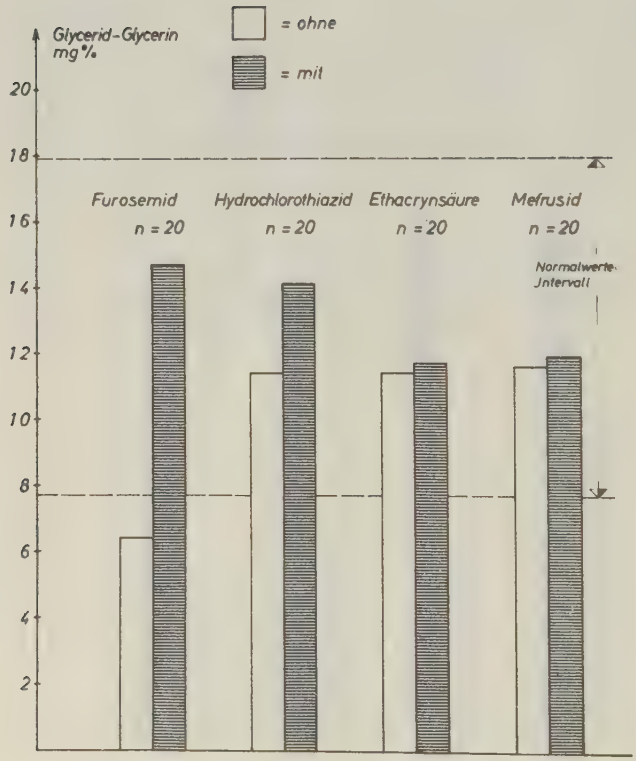

Abbildung 4: Änderungen der Triglyceride im Serum vor und nach peroraler Medikation verschiedener Diuretika.

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Zur Pathogenese der durch Diuretika induzierten Stoffwechselstörungen im Sinne eines Diabetes mellitus endgültig Stellung zu nehmen, erscheint mir, in Kenntnis der bisher mitgeteilten Versuchsergebnisse und deren, sich häufig widersprechenden Interpretationen, nicht möglich. Ich werde daher versuchen, die Ergebnisse meiner Experimente zur Fixierung einiger führender Theorien heranzuziehen. Zum besseren Verständnis dieser Theorien erscheint mir eine kurze Einführung in die engen Wechselbeziehungen des Fett- und Kohlenhydrat-Stoffwechsels notwendig.

Im Fettgewebe werden überschüssige Energievorräte aus dem Fett- und Kohlenhydrat-Stoffwechsel als Triglyceride gespeichert und in Abhängigkeit von energetischen Bedürfnissen durch hydrolytische Spaltung in Gestalt der unveresterten Fettsäuren wieder mobilisiert. An dieser Hydrolyse sind verschiedene Enzymsysteme beteiligt, auf die noch näher eingegangen wird. Etwa ein Drittel der freigesetzten Fettsäuren unterliegen der intrazellulären Reveresterung (61), der Rest gelangt ins Blut. Das gesamte, aus der Lipolyse stammende Glycerin tritt ebenfalls ins Blut über (65), kann aber im Gegensatz zum α-Glycero-Phosphat (α-G-P) aus dem Glukoseabbau

der Fettzelle nicht zur Rückveresterung herangezogen werden, weil dem Fettgewebe die zur Phosphorylierung von Glycerin notwendige Glycerokinase fehlt. Dieses α-G-P stellt den wichtigsten Verknüpfungspunkt zwischen Fett- und Glukose-Stoffwechsel dar, da es zur Triglycerid-Synthese im Fettgewebe unbedingt benötigt wird. (4/39/61/64/65).

Glukose entsteht als Substrat der Glykogenolyse über die Schritte Glukose-1-Phosphat (G-1-P) → Glukose-6-Phosphat (G-6-P).
Die Reaktion Glykogen → G-1-P wird durch das Ferment Glykogen-Phosphorylase katalysiert. Dieses Ferment liegt zuerst in einer inaktiven Form vor, aus welcher durch Phosphorylierung unter Mitwirkung der Phosphorylase-b-Kinase die aktive entsteht. Die Aktivität des katalysierenden Ferments dagegen wird durch Erhöhung der Konzentration eines cyclischen Adenylats, des 3,5-Adenosinmonophosphats (3,5-AMP) gesteigert. Die Bildung dieses Nukleotids aus Adenosin-triphosphat (ATP) unterliegt dem Einfluß der Adenyl-Cyclase (58), deren Aktivität durch Adrenalin erhöht wird (2/8/44/56/66).

SENFT (58) kommt anhand tierexperimenteller Untersuchungen zu der Auffassung, daß eine Beeinflussung hormoneller und enzymatischer Systeme zu der genannten

Fehlregulation des Kohlenhydrat-Stoffwechsels führt . Unter Diuretika-Wirkung wird neben dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System auch das Sympathoadrenale System stimuliert (29/68/51). Adrenalinsekretion bewirkt einen beschleunigten Abbau von Glykogen in der Leber und Skelettmuskulatur und führt damit zu einer Erhöhung des Blutzuckers. Infolgedessen findet man einen Anstieg von G-1-P und G-6-P. Adrenalin ist nämlich in der Lage, die Aktivität der Adenyl-Cyclase in der Leber und der Skelettmuskulatur zu steigern. Hier findet sich noch ein Ferment, die 3,5-Phospho-Diesterase, welches die Geschwindigkeit der 3,5-AMP-Inaktivierung bestimmt, dessen Hemmung also eine Erhöhung des 3,5-AMP-Gehalts und damit eine Aktivierung der Glykogen-Phosphorylase zur Folge hätte (s.o.). SENFT stellte fest, daß Diuretika tatsächlich neben einer Adrenalinausschüttung auch noch die Hemmung des genannten Ferments bewirken und führte darauf die hyperglykämische Wirkung der Drogen zurück. Ob und in welchem Maße die Beschleunigung der Glykolyse zu einem länger anhaltenden Anstieg der Glukosekonzentration im Blute führt, macht der Autor von der Fähigkeit des Pankreas zur Insulinabgabe abhängig.

Ebenfalls unter dem regulierenden Einfluß des 3,5-AMP

- dessen Umsatzrate durch Adrenalin und die 3,5-AMP-Phosphordiesterase bestimmt wird - liegt auch das Lipasesystem, welches die Hydrolyse der Triglyceride katalysiert (44/58). Eine verstärkte Adrenalinsekretion unter Diuretika führt also auch zu einer vermehrten Mobilisation von Glycerin und UFS aus dem Fettgewebe, die Konzentration der UFS im Blut und ihr Anteil am Gewebsstoffwechsel steigt an. Im Muskel kann durch die nun gesteigerte Oxydation von Fettsäuren die Verwertung der Glukose beeinträchtigt werden (28/15/1) (Glukose-Fettsäure-Zyklus von RANDLE, 1965) (50). Gleichzeitig dürfte sich in diesem Falle, jedoch geringfügig, eine relative Unempfindlichkeit der Gewebe gegenüber Insulin verstärkend bemerkbar machen (1/15/75). Meine Befunde bezüglich HYDROCHLOROTHIAZID und MEFRUSID, die Erhöhung des UFS und des Freien Glycerins, finden in diesen Vorgängen ihre Erklärung. Das Absinken meiner Werte unter FUROSEMID und ETACRYNSÄURE läßt sich auf eine relative Neutralität dieser Substanzen gegenüber dem Sympatho-Adrenalen System zurückführen (58/64/77).

Das Gesamt-Glycerin, zusammengesetzt aus dem bei der Lipolyse im Fettgewebe freigesetzten Glycerin und dem Glyceringehalt der Neutralfette im Serum, war bei drei der untersuchten Substanzen erhöht und beim

vierten minimal erniedrigt. Neben den bisher aufgeführten Erklärungen kann noch eine andere Ursache für das vermehrte Vorhandensein dieser Metaboliten diskutiert werden: Zwischen den verschiedenen Körperflüssigkeiten, getrennt durch zelluläre Membranen, ist die Konstanthaltung einer speziellen Verteilung der Ionen von großer Bedeutung. Die sich an den Membranen abspielenden Transportvorgänge erfordern ein abgestimmtes Zusammenspiel von Trägern, Enzymen und energieliefernden Prozessen. GROSS und Mitarb. (22-25) beschrieben Austauschvorgänge von Kalium und Glukose im Erythrozyten-Plasma-Gemisch nach Gabe von Diuretika und erklärten, daß außer den allgemein bekannten Kationentransporten auch Zucker, Aminosäuren und Fette durch aktive Transportvorgänge in Körperzellen angereichert werden könnten. Mit dem Ansteigen des Kaliums unter Diuretika geht gleichzeitig ein Ansteigen des Blutzuckers einher (22-24/30/32/52), dieses Phänomen diskutierte GROSS als Kompensationsvorgang: die Glukose strömt aus osmoregulatorischen Gründen ein (22). Es wird vermutet, daß diese Beförderung der Glukose von einem spezifischen Carrier abhängig ist, welcher als Glycerinester diskutiert wird (25/71). Die immer beobachtete Anreicherung der Glycerine im Serum bei gleichzeitiger Blutzuckersteigerung könnte also auch z.T. auf diesen

Vorgängen beruhen (68).

Die von mir erhobenen Befunde stehen im Einklang mit den zur Zeit geltenden Theorien. Vergegenwärtigt man sich noch einmal die vielfältige Wirkung des Adrenalins, die Glukoseverwertungsstörung, die Insulinsekretionshemmung und die Lipolysesteigerung, so zeigt sich, daß es in vieler Hinsicht die Stoffwechselstörungen des Diabetes imitiert (28). GROSS (24) weist darauf hin, daß seine Beobachtungen nicht als Ausdruck eines echten Diabetes mellitus gewertet werden können, sondern eine Austauschstörung wahrscheinlich aufgrund einer Enzyminhibition darstellen. Dasselbe dürfte für die Theorien von SENFT gelten. Schließlich sei noch auf die Arbeit von ORLICH (26) hingewiesen, welcher die Veränderungen des Säure-Basen-Haushalts unter Diuretikawirkung untersuchte und eine Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung einer teilweise kompensierten metabolischen Alkalose fand; bei einem echten Diabetes mellitus dagegen wäre eine Acidose zu erwarten.

Die meisten Fälle einer diabetischen Stoffwechselentgleisung unter Diuretike findet sich bei Hypertonikern, Prädiabetikern und latenten Diabetikern (17/72),d.h. die Wahrscheinlichkeit einer schon bestehenden Pankreasschädigung ist groß. HEIMSOTH (30) berichtet

dazu vom Auftreten eines Coma-diabeticum mit Manifestation eines Diabetes mellitus unter Furosemid-Behandlung bei einem klinisch gesunden Patienten, schränkt aber ein, daß auch hier eine subklinische diabetische Stoffwechselstörung nicht auszuschließen ist. HOLTMEIER und HEILMEYER (33) fanden bei einer Auswertung der Weltliteratur im Sinne von Nebenwirkungen der Diuretika keine stichhaltigen Beweise für das Auftreten von akuten Pankreatitiden bzw. Pankreasatrophien, die unter dem Aspekt einer Diabetesursache gesehen werden müßten.

Aus diesen Überlegungen heraus möchte ich die untersuchten Diuretika als fakultativ diabetogen bezeichnen.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

An 80 gesunden Personen zeigte die Untersuchung der UFS, des Freien und Gesamt-Glycerin im Serum unter Diuretika folgende Ergebnisse:

1) HYDROCHLOROTHIAZID und MEFRUSID führten ausnahmslos zu einem meist signifikanten Ansteigen der Werte.

2) FUROSEMID und ETACRYNSÄURE bewirken bei den UFS und dem Freien Glycerin einen Abfall, beim Gesamt-Glycerin und den Triglyceriden dagegen einen Anstieg der Werte.

3) Alle Werte lagen im Toleranzbereich.

Die Veränderungen lassen sich im Sinne von SENFT als Folge einer Hemmung der 3,5-AMP-Phospho-Diesterase diskutieren. Außerdem wurde auf die Möglichkeit einer Carrierfunktion des Glycerins bei aktiven Transportvorgängen hingewiesen. Eine echte diabetogene Wirkung der Diuretika wird zugunsten eines fakultativ diabetogenen Effekts ausgeschlossen.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. BÖHLE, E.: Stoffwechsel der Fette
In: Handbuch des Diabetes mellitus,
Bd. I, 369 -420
Lehmanns-Verlag München,(1969)

2. BUTCHER, R.W., R.J. HO, H.C.MENG, E.W. SUTHERLAND: Adenosin-3-5-Monophosphate in biol.materials
J.Biol.Chem. 240 (1965) 4514

3. CAFRUNY, E.J.: Diuretics in clinical practice
Postgrad.Med.35 (1964) 246-51

4. CAHILL,G.F., B. LEBOEUF, B.FLINN: Studies on rat adipose tissue in vitro 4. Effect of epinephrine on glucose metabolism.
J.Biol.Chem. 235 (1960) 1246

5. DOLE,V.P.: A relation between nonesterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J.Clin.Invest. 35(1956) 150-54

6. DOLLERY, C.T., E.O.PARRY, D.S. YOUNG: Diuretic and hypotensive properties of ethacrynic acid: a comparison with HYDROCHLOROTHIAZID.
Lancet 1(1964) 947-52

7. EGGSTEIN, G., F.H.KREUTZ: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. 1. und 2. Mitteilung Klin. Wschr.44 (1964) 262-73

8. ERNESTI, M., M.L. MITSCHELL, M.S. RABEN, Y. GILBOA: Control of hyperglycemia with diazoxid and human growth hormone. Lancet 2 (1965) 622-30

9. FERGUSON, M.J.: Saluretic drugs and diabetes mellitus. Amer.J.Cardiol.7 (1961) 563

10. FINNERTY,F.A.: In: J.Moyer: First Hahnemann Sympos. on hypertensive desease. Philadelphia(1969) 653.

11. FISHER, R.A., F.YATES: Statistical drugs and diabetes mellitus. Amer.J.Cardiol.7 (1961) 568

12. FORMANEK, K.: Zur Beeinflussung der Blutzuckerregulation durch Dihydrochlorothiazid. Wien.Med.Wschr.75 (1963) 211-13

13. FRANKEL, E.D.: Cardiac output blood pressure and free fatty acid response to sending in the non-basal stage. Amer.J.Med.Sci. 252 (1966) 39-44.

14. FREIS, E.D.: Benzothiadiazines and diabetes mellitus. J.Amer.Med.Ass. 187 (1964) 492

15. FROESCH,E.R.: Die Insulinwirkung auf das Fettgewebe. In: Handbuch des Diabetes mellitus. Bd.I.S. 495-510 Lehmanns-Verlag München (1969)

16. FRIEDERICKSON,D.S: The metabolism of albumin-bound-C^{14} labeled unesterified acid in normal human subjects. J.Clin.Invest. 37 (1958) 1504

17. GARGANO,N., O.BARTORELLI: In: Ergebnisse des intern.Furosemid-Symposiums in Bad Homburg (1963) 129

18. GOLDNER, M.G., BLEICHER, S.J.: Über Thiazid-Hyperglykämie Ärztl.Forsch.19 (1965) 170-74

19. GOLDNER,M.G., H. ZAROWITZ, S. AKGUN: Hyperglycemia and glucosuria due to thiazid-derivates administered in diabetes mellitus. New Engl.J.Med.263 (1960) 403-405

20. GRAFE, E., F. MEYTHALER: Beiträge zur Kenntnis der Regulation der Insulin-Produktion. 3. Mittlg. Naumann-Schmiedebergs Arch.Esp. Path. Pharm. 136 (1968) 360

21. GRIESS,F.A., K.OBERDISSE: Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus. Dtsch.Med.Wschr. 95 (1970) 727-32

22. GROSS,W.: Änderungen des Kaliums und der Glucose im Serum und in den Erythrozyten nach peroraler Medikation versch. Diuretika. In: L.Heilmayer u.J.J.Holtmeier: Diurese-Forschung S. 226 G.Thieme-Verlg.Stuttgart (1967)

23. GROSS,W.: In: L. Heilmeyer u.a.: Hochdruckforschung. S. 393 Thieme-Verlag Stuttgart (1965)

24. GROSS,W.: H.J.SPECH: Kohlenhydratstoffwechselstörungen durch Saluretika Landarzt 44 (1968) 129 m

25. GROSS,W,: Der Kalium-Natrium-Austausch und das Verhalten der Glycerin-Verbindungen bei der Alterung roter Blutzellen. Vortrag auf dem 12. Kongreß d.Gesch. f.Hämatologie, Berlin (1966)

26. GROSS, W., K. ORLICH: Änderungen des Säure-Basen-Haushalts unter Einwirkung versch. Diuretika. Klin. Wschr. 48 (1970), 300-303

27. HALPRIN, H.: Hyperglycemic action to a hydrochlorothiazid. J.Med.Soc.N.J. (1960) 245

28. HASSELBLATT, A.: Pharmakol. Ausschaltung vegetativer Störungen der Blutzuckerhomöostase In: Handbuch des Diabetes mellitus Bd.I, 877-91 Lehmanns-Verl. München (1969)

29. HEILAND,A., H.HENNEMANN: Aktivierung des sympatho-adrenalen Systems nach Diuretika. Beziehungen zum salidiuretischen Effekt und Glomerulumfiltrat. Klin.Wschr. 47 (1969) 518

30. HEIMSOTH, V.: Prae-Coma diabeticum unter Furosemid-Behandlung. Münchner Med.Wschr. 112 (1970)

31. HEIMSOTH,V., F.HARTMANN: Klinische Bewertungen der Kohlenhydratstoffwechselstörungen durch Saluretika. Dtsch.Med.Wschr.90 (1965) 1467-72

32. HERKEN, H.: Zur Pharmakologie therapeutisch wichtiger Diuretika
Münch.Med.Wschr.107 (1965) 882-93

33. HOLTMEIER,H.J., L.HEILMEYER: Nebenwirkungen der Diuretika.
In: L.Heilmeyer und H.J.Holtmeier: Diureseforschung.
G.Thieme-Verlg.Stuttgart,(1967)
S. 110-37

34. HOLTMEIER, H.J., L.HEILMEYER: Nebenwirkungen moderner Antihypertonika.
In: Hochdruck-Forschung, 2. Symposion in Freiburg i.Brsg.
G.-Thieme-Verlg. Stuttgart (1965)

35. JAHRMÄRKER,H.: Allgem.Nebenwirkungen der diuretischen Therapie. In Diurese und Diuretika.
Intern.CIBA-Symposion (1959)

36. KAFFARNIK, H.: Vermehrungen der Blutfette, ihre Ursache und ihre Therapie.
Dtsch. Ärzteblatt 17 (1970) 1289-94

37. KIESLING, J.: In: Ergebnisse des Intern. Furosemid-Symposions in Bad Homburg v.d.H.(1963)

38. KÖNIGSTEIN, R.P., G. MÄHR: Die Verwendung von Saluretika bei Diabetikern. Wien.Med.Wschr. 112 (1962) 82-93

39. LEBOEUF, B., B.FLINN, G.F., CAHALL: Effect of epinephrine on glucose uptake and glycerole release by adipose tissue in vitro. Proc.Soc.Eptl.Biol.102 (1959) 527

40. LÖSEL, H.: Hypertonie. Behandlung mit Mefrusid unter bes. Berücksichtigung des Kalium-Haushalts. Med.Klin.63 (1968) 759-63

41. MADISON, L.L., D. MEBANE, R.H.UNGER, A. LOCHNER: The hypoglycemic action of ketones. 2. Evidence of a stimulatory feedback of ketones on the pancreatic beta-cells. J.Clin.Invest. 43 (1964) 408-15

42. MADISON, L.L., B.COMBES, R.ADAMS, W.STRICKLAND: The physiological significance of the secretion of endogenous insulin into the circulation. 3. Evidence for a direct immediate effect of insulin on the balance of glucose across the liver. J.Clin. Invest. 39 (1960) 507

43. MEBANE,D., L.L.MADISON: The hypoglycemic effect of ketone bodies. J.Clin.Invest. 41 (1962) 2383

44. MEHNERT, H., E. STANDL, L. STÖTTER, J. SPALCK-HAVER, G.V.JAGOW, O. WIELAND: Untersuchungen zur Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Diuretika. In: Diurese-Forschung: 4. Symposion i.Freib.Brsg. Gg.-Thieme-Verlg. Stuttgart (1967)

45. MORET, B.: Zur diabetogenen Wirkung der Saluretika Dtsch.Med.Wschr.90 (1965) 1136-39

46. MORET, B.: Zur Behandlung des Diabetikers mit Saluretika. Med.Klin. 61 (1966) 382

47. MÜLLER, P., F. SCHAUB: Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Etacrynsäure, einem chem. neuartigen Diuretikum. Klin.Wschr. 42 (1964), 958-65

48. NICOLE,J.C., W.PULVER: Hyperglykämischer Effekt durch Saluretika bei Diabetes mellitus. Helv.Med.Acta.29 (1962) 556-62

49. PFEIFFER, E.F., R. ZIEGLER: In: Handbuch des Diabetes mellitus. Bd.I, S. 228 J.F. Lehmanns-Verlag München(1969)

50. RANDLE, P.J., P.B.GARLAND, C.N. HALES, E.A. NEWSHOLME: The glucose-fatty-acid-cycle. Its role in insulin-sensitivity and the metabolic disturbance of diabetes mellitus. Lancet I, 1963 S. 785

51. REUTTER, F.M., A. LABHARDT: Saluretika und Glukosetoleranzstörungen. Helv.Med.Arch. 28 (1961) 487

52. RICHTERLICH, H.: Experimentell-klinische Untersuchungen über Hydrochlorothiazid (Esidrix) ein neues diuretisch wirksames Sulfonamid. Klin. Wschr. 37 (1959) 355-65

53. RIZACK, A.: Activations of an epinephrine sensitive lipolytic activity from adipose tissue by adenosine-3-5-phosphate. J.Biol.Chem. 239 (1964) 392

54. ROEMLING, G.V.: Kasuistischer Beitrag zur Behandlung des malignen Hochdrucks. Münch.Med.Wschr. 104 (1962) 2333-35

55. RUNYAN, J.W. jr: Influence of thiazid-diuretics on carbohydrate metabolism in patients with mild diabetes. Nwe.Engl.J.Med.267 (1962) 541-43

56. SCHADE, G.: Inaugural-Dissertation Würzburg (1968)

57. SALERNO, L.J., M.L. STONE: The use of diuretics in the pregnant patient. Ann.N.Y.Acad.Sci.88 (1960) 881-89

58. SENFT, G.: Beeinflussung hormonaler und enzymatischer Reaktionen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels bei Anwendung von Benzothiadiazinen. Internist 7 (1966) 426-35

59. SETSUDA, T., J.OKABE: Serum lipid levels and fatty acid compositions of plasma lipide in treated and non-treated diabetic patients and in experimentally induced diabetic rats. Excerpta Medica 140 (1967) 155

60. SHAPIRO, A., T.G.BENEDEK, J.L.SMALL: Effect of thiacides on carbohydrate metabolism in patients with hypertension. New.Engl.Med.265 (1961) 1028-33

61. STEINBERG, D., M. VAUGHAN, S. MARGOLIS: Control of fatty acid release from adipose tissue through the control of the rate of triglyceride synthesis. J.Biol.Chem. 235 (1960), PC 38

62. TABACHNIK, I.J.A., A.GULBENKIAN, W.ZEMAN, J.BLACK: The effect of benzothiazidiazines in carbohydrate metabolism. Proceed.Amer.Diab.Ass.Progr. 23rd Ann. Meet.(1963)

63. TOIVONEN, J.: O.MUSTALA: Diabetogenic action of frusemide Brit.Med.J. 1966 (1) 920.

64. TORSTI, P., P. NEUVONEN: Effect of diuretics on the lipolysis in the rat. Ann.Med.Exp.Fenn. 45 (1967) 403-406

65. VAUGHAN, M.: The metabolism of adipose tissue in vitro. J.Lipid.Res.2 (1961) 293

66. VAUGHAN, M.: Effect of hormones on glucose metabolism in adipose tissue. J.Biol.Chem. 236 (1961) 2196.

67. VERBOV, J.: Drug induced diabetes. Lancet 1965 (2) 388

68. WERNING, G., K.BAUMANN, M. SCHÖNBECK, E. GYSLING, P. WEIDMANN, W. SIEGENTHALER: Die Wirkung länger dauernder Hydrochlorothiazidgaben auf die Plasma-Renin-Aktivität und die Aldosteron-Exkretionsrate bei Normalpersonen. Klin.Wschr. 47 (1969) 318

69. WIELAND, O., M. SUYTER: Glycerokinase: Isolierung und Eigenschaften. Biochem.Z. 329 (1957) 320

70. WILKINS, R.W.: New drugs for the treatment of hypertension. Ann. Intern.Med. 50 (1959) 1

71. WILBRANDT, W.: Permeabilität aktiver Transport- und Trägermechanismen. Dtsch.Med.Wschr. 82 (1957) 1153

72. WOLFF, F.W.: Thiazid drugs and diabetes mellitus J.Amer.Med.Ass.190 (1964) 952

73. WOLFF, F.W., W.H. PARMELY, K. WHITE, H. OKUN: Drug induced diabetes. J.Amer.Med.Ass. 185 (1963) 568-75

74. WOLFF, F.W., R.G. LANGDON, B. RUEBNER, Ch. HOLLANDER, R. SKOGLUND: An new from of experimental diabetes. Diabetes 12 (1963) 335

75. YOUNG, F.G.: Insulin and insulinantagonism. Endocrinol. 73 (1963) 2196

76. YOSHIDA, H., J. FUKUI, M. YASHIGE, M. MASAKI, H. FUJITA, J. TAKAHATA: Serum lipids in diabetes related to various conditiones. Escerpta Med.140 (1967) 156

77. ZAHND, G.R.: Einfluß von Furosemid auf den Glukosestoffwechsel, den Metabolismus der Freien Fettsäuren und auf die Harnsäurewerte bei latenten Diabetikern. Intern.Furosemid-Symposion in Bad-Homburg (1963).

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Univ.-Doz.Dr.med.W.Gross für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit, sowie für die Übernahme des Referates.

Herrn Professor Dr.H.Franke danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes an seiner Klinik und für die Übernahme des Korreferates.

Fräulein S.Cirulis danke ich für ihre Hilfsbereitschaft bei den Laboruntersuchungen.

LEBENSLAUF

Am 31. Januar 1944 wurde ich, Klaus-Peter Prechtl, als Sohn des Zahnarztes Dr. Philipp Prechtl und seiner Ehefrau Margarethe, geb. Lux in Wien/Österreich geboren. Meine Eltern übersiedelten im selben Jahr nach Zwergau/ Oberpfalz und nach vier Jahren nach Weiden/Oberpfalz. Dort besuchte ich von 1950 bis 1954 die Volksschule. 1954 trat ich in die hiesige Oberrealschule ein und legte nach 9 Jahren das Abitur ab.

Im WS 1963/64 immatrikulierte ich mich an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg für das Fach Zahnmedizin, unterzog mich nach 5 Semestern erfolgreich der zahnärztlichen Vorprüfung und beschloß mein Studium nach weiteren 5 Semestern im Februar 1969 mit der zahnärztlichen Prüfung.

Von April bis einschließlich September 1969 arbeitete ich als Assistent bei Dr. Parussel, Oerlenbach.

Anschließend leistete ich bei der Bundeswehr eine dreimonatige Wehrübung ab, die ich im Januar 1970 beendete.

Seit 1. Juni 1970 bin ich als Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten an der Chirurgischen Abteilung der Zahn-, Mund- und Kieferklinik der Universität München beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Offset-Druck Gugel, Würzburg
Marcusstraße 10

Offset-Druck Gugel, Würzburg
Marcusstraße 10